

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 08-010320

(43)Date of publication of application : 16.01.1996

(51)Int.Cl.

A61M 1/14

(21)Application number : 06-300752

(71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 05.12.1994

(72)Inventor : KAWAGUCHI TAKEYUKI
TSUKIOKA MASAOKI
MATSUDA HIROO
OMICHI TAKAHIRO

(30)Priority

Priority number : 06 45569
06 88553Priority date : 16.03.1994
26.04.1994Priority country : JP
JP**(54) GAMMA-RAY STERILIZING METHOD FOR BLOOD DIALYSIS APPARATUS**

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide a sterilizing method, by which deterioration of a membrane is made hard to occur, and the change of ultraviolet absorption of a hollow fiber before and after irradiation can be reduced when a blood dialysis apparatus using a polymer semipermeable membrane is sterilized by irradiation with gamma-rays.

CONSTITUTION: At the time of sterilizing a blood dialysis apparatus using a polymer semipermeable membrane such as cellulose ester or the like by gamma-rays, a pH regulator such as a phosphate buffer solution or the like is further added to a water solution of a specified water-soluble bihydric aliphatic alcohol consisting of propylene glycol and/or polypropylene glycol at need to keep pH 4 or more and less than 7, and sterilization is performed by irradiation of the polymer semipermeable membrane moistened with gamma-rays. Thus, it is possible to obtain the blood dialysis apparatus having high safety.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平8-10320

(43) 公開日 平成8年(1996)1月16日

| | | | | |
|---------------------------|-------|--------|-----|--------|
| (51) Int.Cl. ⁶ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
| A 6 1 M 1/14 | 5 6 7 | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

| | | | |
|--------------|-----------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願平6-300752 | (71) 出願人 | 000003001 帝人株式会社 大阪府大阪市中央区南本町1丁目6番7号 |
| (22) 出願日 | 平成6年(1994)12月5日 | (72) 発明者 | 川口 武行 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社岩国研究センター内 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平6-45569 | (72) 発明者 | 築岡 正明 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社岩国研究センター内 |
| (32) 優先日 | 平6(1994)3月16日 | (72) 発明者 | 松田 裕生 山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式会社岩国研究センター内 |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | (74) 代理人 | 弁理士 前田 純博 |
| (31) 優先権主張番号 | 特願平6-88553 | | |
| (32) 優先日 | 平6(1994)4月26日 | | |
| (33) 優先権主張国 | 日本 (J P) | | |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 血液透析装置のガンマ線滅菌方法

(57) 【要約】

【目的】 高分子半透膜を用いた血液透析装置をガンマ線照射によって滅菌する際に、膜劣化が生じ難く、かつ照射前後の中空糸紫外線吸収値変化の小さな滅菌方法を提供する。

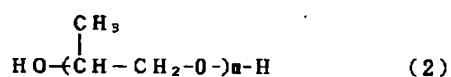
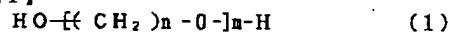
【構成】 セルロースエステルなどの高分子半透膜を用いた血液透析用装置をガンマ線滅菌するに際し、プロピレングリコールおよび/またはポリ(プロピレングリコール)などからなる特定の水溶性2価脂肪酸アルコールの水溶液に、必要に応じさらにリン酸緩衝液などのpH調節剤を添加してpHを4以上7未満に維持し、高分子半透膜を湿潤した状態でガンマ線照射を行うことにより滅菌することによって、安全性の高い血液透析装置を得る。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 高分子半透膜を用いた血液透析装置を滅菌するに際して、ガンマ線活性を有する水溶性の 2 価脂肪酸アルコールを含む水溶液中に前記高分子半透膜を浸漬した状態でガンマ線照射を施すことを特徴とする血液透析装置のガンマ線滅菌方法。

【請求項 2】 水溶性の 2 価脂肪酸アルコールが下記式 (1) または下記式 (2) で表されるアルコールの少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 1 に記載のガンマ線滅菌方法。

【化 1】



【上記式 (1) および (2) において、n は 2～5 の整数、m は 1～10 の整数を表わす】

【請求項 3】 水溶性の 2 価脂肪酸アルコールがプロピレングリコールおよび/またはポリ (プロピレングリコール) であることを特徴とする請求項 1 または請求項 2 に記載のガンマ線滅菌方法。

【請求項 4】 高分子半透膜がセルロースエステル中空繊維膜である請求項 1、請求項 2 または請求項 3 に記載のガンマ線滅菌方法。

【請求項 5】 血液透析装置を滅菌するに際して、ガンマ線活性を有する水溶性の 2 価脂肪酸アルコールを含みかつ pH 調節剤によりガンマ線照射開始から終了まで常に pH が 4 以上 7 未満にあるよう調節された水溶液中に前記高分子半透膜を浸漬した状態でガンマ線照射を施すことを特徴とする請求項 1～請求項 4 のいずれかに記載の血液透析装置のガンマ線滅菌方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は血液透析装置のガンマ線滅菌方法に関するものである。さらに詳しくは、高分子半透膜を用いた血液透析装置をガンマ線 (γ 線) 照射によって滅菌する際に、膜劣化が生ぜずかつ照射後の紫外線吸収性の少ない新規な滅菌方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 従来、高分子半透膜を用いた血液透析装置などの医療用具を滅菌する代表的な方法としては、エチレンオキシドガス法、高圧水蒸気滅菌法およびガンマ線 (γ 線) 照射法などがある。これらの方法は、それぞれ一長一短があるが、近年は残留毒性の少なさや簡便さの点から、高圧水蒸気滅菌法またはガンマ線照射法が多用されている。

【0003】 しかしながら、高圧水蒸気滅菌法の適用は、耐熱性にすぐれた膜材料のものに限定される。また、ガンマ線滅菌法も、セルロース、セルロースエス

テル、ポリメチルメタクリレートなどのガンマ線に対する耐性の低い膜材料の場合には不適當であることが知られており、これらの膜材料を用いた血液透析装置の滅菌に適用するのは困難とされている。

【0004】 このようなガンマ線耐性の低い膜材料からなる血液透析装置に対しガンマ線照射を行い滅菌する方法としては、例えば、特公平 3-10343 号公報に、炭酸ガスや窒素などの不活性ガス雰囲気下でガンマ線照射を行う方法が提案されている。この公報の記載によれば、酸素などのガンマ線に活性な気体の雰囲気下の照射では膜材料の酸化により膜劣化が起るとされ、前記特公平 3-10343 号公報記載の方法によれば透析膜の劣化を抑えながら乾燥状態で滅菌することが可能とされている。

【0005】 しかしながら、これらの方法で滅菌して得られた血液透析装置は乾燥状態にあるため、実用に際しては、透析膜の湿潤および装置内部の気泡抜きを必要とするが、これらは多くの手間と時間がかかるため、病院での使用に際して問題とされている。

【0006】 また、特公昭 55-23620 号公報には、血液透析膜を湿潤状態でガンマ線照射できることが示されている。この方法によれば、湿潤状態でのセルロースやポリメチルメタクリレート透析膜のガンマ線滅菌は可能とされている。

【0007】 しかしながら、本発明者らの検討によれば、単に飽和含水量以上の湿潤状態でガンマ線照射するだけでは、ガンマ線照射によってある程度の膜劣化は避けられず、膜性能の実質的な低下を伴わずに十分な滅菌を行うのは困難であり、とくにセルロースエステル系の透析膜の場合この傾向が著しいことが確認された。

【0008】 さらに、特開平 5-192397 号公報には、血液透析装置をガンマ線滅菌するに際して、装置本体に 0.1～5.0 w/v % のグリセリン水溶液を充填することにより、透析膜の劣化が防止できることが開示されている。この方法によれば透析膜の劣化は防止できるが、ガンマ線照射後の血液透析装置充填水中に紫外線吸収性の反応生成物が含まれ、この値が医療品の安全性規格に定められている中空糸からの溶出物の紫外線吸収値が安全性基準である 0.1 を超える傾向にあり、好ましくない。

【0009】

【発明が解決しようとする課題】 本発明者らは、かかる従来技術の問題に鑑みて、湿潤状態でのガンマ線照射を行っても膜劣化を来さず、かつ照射後の中空糸溶出物の紫外線吸収値も十分に安全性基準を満たす滅菌方法を提供すべく鋭意研究の結果、充填液中に特殊な水溶性 2 価脂肪酸アルコールを存在させ、好ましくは該アルコールと pH 調節剤とを共存させた状態でガンマ線照射を行うことにより、滅菌効果が高く、かつ、膜性能の劣化が少なく、しかも中空糸溶出物の紫外線吸収値などの安全性

3

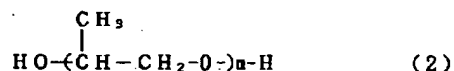
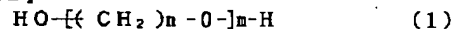
基準も十分満たし得るという新事実を見だし、本発明を完成するに到った。

【0010】

【課題を解決するための手段】すなわち、本発明は、高分子半透膜を用いた血液透析装置をガンマ線滅菌するに際して、ガンマ線活性を有する水溶性2価脂肪族アルコール、例えば、下記式(1)または下記式(2)の少なくとも1種のアルコール、

【0011】

【化2】



【0012】[上記式(1)および(2)において、nは2~5の整数、mは1~10の整数を表わす]

特に好適には、プロピレングリコールおよびポリ(プロピレングリコール)から選ばれる少なくとも1種、を含む水溶液中に、さらに必要に応じてこれにpH調節剤を添加しガンマ線照射開始から終了まで常にpHが4以上7未満にあるよう調節した水溶液中に、前記高分子半透膜を浸漬した状態でガンマ線照射を施すことによって、安全性基準を満たす血液透析装置を提供する滅菌方法である。

【0013】本発明において用いられる高分子半透膜とは、透析用に使われるものであれば、特に制限はないが、なかでもセルロース、セルロースジアセテート、セルローストリアセテートなどのセルロース類、ポリメチルメタクリレート、ポリビニルアルコール、ポリサルホン、ポリアクリロニトリル、ポリエチレン、ポリアミドなどが有効であり、特に、セルロースジアセテート、セルローストリアセテートなどのセルロースエステルが好適である。

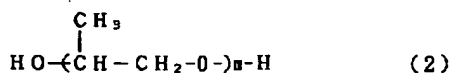
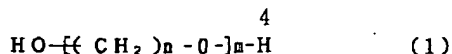
【0014】この高分子半透膜の形態は限定されないが、血液透析に有効に使用される中空繊維膜、特にセルロース類の中空繊維膜が好ましい。

【0015】本発明方法では、これらの高分子半透膜は、前記のガンマ線活性を有する特定の水溶性2価脂肪族アルコール、さらに必要に応じて添加されるpH調節剤、を含有する水溶液中に浸漬された状態で、好ましくは血液透析装置内に前記水溶液を充填した状態で、ガンマ線照射が行われる。

【0016】ここで使用するガンマ線活性を有する特定の水溶性の2価脂肪族アルコールとしては、通常、下記の一般式(1)または一般式(2)にて示されるアルコール類の少なくとも1種が用いられる。

【0017】

【化3】



【0018】(式中のnおよびmの定義は上記と同じ)かかるアルコールの具体例としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリ(エチレングリコール)、ポリ(プロピレングリコール)などがあげられる。これらは単独で使用してもよく2種以上併用してもよい。なかでもプロピレングリコール、ポリ(プロピレングリコール)およびこれらの混合物が好ましく、とくにプロピレングリコールが好適に用いられる。

【0019】前記2価脂肪族アルコールは水溶性であればその分子量はとくに制限されないが、一般には、分子量が1500以下、特に1000以下のものが好ましい。

【0020】これらの水溶性2価脂肪族アルコールは、水中に0.1~50重量%、好ましくは0.2~20重量%、さらに好ましくは0.5~10重量%、の割合で含有するのが効果的である。

【0021】本発明方法では、前記2価脂肪族アルコールの水溶液(充填水溶液)のpHをガンマ線照射前から終了までの全過程を通じ常に4以上7未満、好ましくは5.0以上7.0未満に調節するのが好ましい。この目的で、前記水溶液には、必要に応じ、pH調節剤が添加される。本発明方法で必要に応じて使用するpH調節剤として好適例としては、リン酸緩衝液が挙げられる。

【0022】本発明方法で使用する前記水溶液を調製するには、限外濾過水や逆浸透濾過水に前記の特定の2価アルコールおよび必要に応じリン酸緩衝液などのpH調節剤を所定量添加して溶解させ、pHを4以上7未満に調節するのが好ましい。

【0023】本発明方法においては、既に述べたように前記水溶液のpHを常に4以上7未満に維持するのが好ましい。ガンマ線照射前のpHがこの範囲を外れると、例えばセルロースエステル系透析膜の場合、該セルロースエステルの側鎖または主鎖の加水分解が生ずるおそれがあるので好ましくない。また、照射前後のpH変化はモジュール充填液の生体適合性上の安全基準から1.5以内に抑えることが望まれる。このため、本発明方法において透析膜素材がセルロースエステル類の場合は、前記水溶液へさらにリン酸緩衝液等のpH調節剤を添加することが推奨される。

【0024】本発明方法を実施するに当たり、前記2価脂肪族アルコールおよび必要に応じリン酸緩衝液などを含む水溶液中に、さらに、必要に応じホルマリンなどの水腐敗防止剤を添加してもよい。

【0025】本発明方法の実用的な実施態様の一つは、上記の中空繊維膜を用いた血液透析装置(モジュール)

内に、前記水溶液を充填し、必要に応じて密封後、その状態でモジュールごとガンマ線照射を行って滅菌する方法である。この際、必要に応じ、滅菌袋に血液透析装置（モジュール）を封入してガンマ線照射を行ってもよい。

【0026】ガンマ線照射の条件は、通常採用されている条件でよい。例えば、高分子半透膜がセルロースエステル中空繊維膜の場合、10～50KGy程度の照射で十分である。

【0027】なお、上記水溶液の充填された血液透析装置は、必要に応じ、ガンマ線照射に先立ち加熱処理を行ってもよく、また、照射後に水洗、乾燥などの処理を施してもよい。

【0028】

【発明の効果】以上のごとき本発明方法によれば、ガンマ線照射による血液透析装置の滅菌に際し、高分子透析膜の劣化を伴うことなく効果的な滅菌が行えるばかりでなく、ガンマ線照射後の中空糸からの紫外線吸収性物質の生成が少なく安全性に優れた滅菌を行うことができる。また、pH調節剤を添加することによってガンマ線照射前後における液のpH変化も少なくでき、より安全性の高い滅菌を行うことができる。しかも、滅菌された血液透析装置は、湿潤および気泡抜きなどの処置を必要せず、すぐに使用に供することができる。

【0029】

【実施例】以下に、実施例および比較例により本発明方法を具体的に説明する。ただし、これらの実施例および比較例は本発明の理解を助けるためのものであって、これらの記載によって本発明の範囲が限定されるものではない。

【0030】なお、例中の「SC7万」は、デキストラン（分子量7万）に対する膜のフルイ係数を意味する。膜の耐圧性は、透過液側に空気で圧力をかけ、気泡の発*

* 生ずる時点での圧力を検出する方法で測定した。

【0031】また、ガンマ線照射（滅菌）後の中空糸の紫外線吸収値は、次の方法で測定した。

【0032】紫外線吸収値の測定

ガンマ線照射後の血液透析装置（モジュール）を解体して得た中空糸を80℃で4時間乾燥後、そのうちの1.5gを秤量し、蒸留水150ml中で70℃で1時間加温。得られた抽出液を分光光度計を用いて波長220nmから300nmまでの吸収値を測定し、その間の最大吸収値を該中空糸の紫外線吸収値として採用した。

【0033】[実施例1～2、比較例1～3]セルローストリアセート中空繊維膜を内蔵した血液透析装置（モジュール）内に、それぞれ表1に記載した水溶性の2価脂肪族アルコールを5（重量）%を溶解しさらに必要に応じリン酸緩衝液0.2（重量）%を添加した逆浸透濾過水を充填密封した後、室温+10℃以内の温度で照射強度25KGy、照射時間20hrsの条件でガンマ線を照射して滅菌を実施した（実施例1～2）。それぞれガンマ線照射前後における膜性能変化、中空糸の紫外線吸収値および充填液の紫外線吸収値、pH変化などを調べた結果を表1に示す。

【0034】比較のため、血液透析装置（モジュール）に添加剤を含まない水を充填して同様にガンマ線照射を行った場合（比較例1）、グリセリンを添加した水を充填して同様にガンマ線照射を行った場合（比較例2）ならびにリン酸緩衝液のみを添加した水を充填して同様にガンマ線照射を行った場合（比較例3）についても、同様にガンマ線照射前後での膜性能変化、中空糸の紫外線吸収値および充填液のpH変化を調べた。その結果を表1に併記する。

【0035】

【表1】

| | 添 加 剤 (濃 度) | ガンマ線照射前 | | | ガンマ線照射後 | | | |
|----------|----------------------------|--|-------|-------|---------|-------|-------|-------|
| | | SC 7 万 | p H | 中空糸UV | SC 7 万 | p H | 中空糸UV | |
| 実施例 1 | ポリプロピレン グリコール (5wt%) | 0.067 | 6.0 | 0.030 | 0.065 | 3.9 | 0.032 | |
| | 2 | プロピレングリ コール (5wt%) +リン酸緩衝液 (0.2wt%) | 0.065 | 6.7 | 0.032 | 0.065 | 6.3 | 0.035 |
| 比較例 1 | 無添加 | 0.068 | 6.8 | — | 0.089 | 3.3 | — | |
| | 2 | グリセリン (5wt%) | 0.066 | 6.7 | 0.035 | 0.069 | 3.8 | 0.150 |
| | 3 | リン酸緩衝液 (0.2wt%) のみ | 0.071 | 6.8 | — | 0.089 | 6.5 | — |

【0036】表1に示す結果から明らかなように、セルロースアセテート中空繊維膜をプロピレングリコールやポリ（プロピレングリコール）を含む充填水中でガンマ線照射を行った場合（実施例1～2）は、上記2価アルコールを欠く充填液中で照射を行った場合（比較例1～3）に比べて、ガンマ線照射後のSC7万保持性が良好で、膜劣化が起こらないこと、そして、中空糸の紫外線吸収値の変化が安全性基準の0.10以内に収まることが確認された。

【0037】〔実施例3～6、比較例4〕セルローストリアセテート中空繊維膜を内蔵した血液透析装置（モジ*

* ユール）に、それぞれ表2に記載した水溶性の2価脂肪族アルコールを5（重量）%を溶解した逆浸透濾過水を充填密封した後、実施例1～2と同様にガンマ線を照射して滅菌を実施した後、それぞれ、ガンマ線照射前後における膜性能変化、耐圧性能を調べた結果を表2に示す。また、比較のため、アルコール類を添加しない水を用いて、同様のガンマ線を行った結果を表2に併記する。

【0038】

【表2】

| | 添 加 剤 | ガンマ線照射前 | | ガンマ線照射後 | |
|----------|-------------|-----------------------------------|-----|-----------------------------------|-----|
| | | SC7万 耐圧性 (kg/cm ²) | | SC7万 耐圧性 (kg/cm ²) | |
| 実施例 3 | プロピレングリコール | 0.065 | 4.3 | 0.061 | 3.9 |
| 4 | エチレングリコール | 0.068 | 4.1 | 0.070 | 3.8 |
| 5 | ジエチレングリコール | 0.071 | 4.5 | 0.072 | 4.1 |
| 6 | ポリエチレングリコール | 0.063 | 4.0 | 0.065 | 3.9 |
| 比較例 4 | 無添加 | 0.069 | 4.3 | 0.120 | 1.2 |

【0039】表2の結果から明らかなように、水溶性の2価脂肪族アルコールを含む水溶液を使用した場合（実施例3～6）は、無添加の水を使用した場合（比較例 ※

※ 4）に比べ、ガンマ線照射後の耐圧保持性能が良好で、膜性能の劣化も起こらないことが確認された。

フロントページの続き

(72)発明者 大道 高弘
山口県岩国市日の出町2番1号 帝人株式
会社岩国研究センター内